

⑩  **Europäisches Patentamt**  
**European Patent Office**  
**Office européen des brevets**

⑪ Veröffentlichungsnummer: **0 237 918**  
**A2**

⑫ **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

⑲ Anmeldenummer: **87103392.4**

⑥ Int. Cl.<sup>3</sup>: **C 07 C 101/16**  
**A 61 K 31/195**

⑳ Anmeldetag: **10.03.87**

③① Priorität: **15.03.86 DE 3608725**

④② Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**23.09.87 Patentblatt 87/29**

④④ Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE**

⑦① Anmelder: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT**  
**Postfach 80 03 20**  
**D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)**

⑦① Anmelder: **Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der**  
**Wissenschaften e.V.**  
**Bunsenstrasse 10**  
**D-3400 Göttingen(DE)**

⑦② Erfinder: **Englert, Heinrich Christian, Dr.**  
**Stormstrasse 13**  
**D-6238 Hofheim am Taunus(DE)**

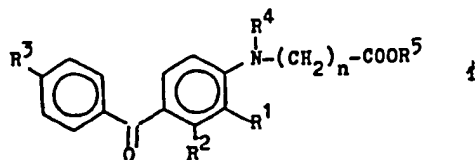
⑦② Erfinder: **Hropot, Max, Dr.**  
**Friedrich-Stolz-Strasse 13**  
**D-6083 Flörsheim am Main(DE)**

⑦② Erfinder: **Lang, Hans-Jochen, Dr.**  
**Rüdesheimer Strasse 7**  
**D-6238 Hofheim am Taunus(DE)**

⑦② Erfinder: **Greger, Rainer, Prof. Dr.**  
**Im Bremmengässle 3**  
**D-7843 Heitersheim(DE)**

⑥④ N-Substituierte Aminoalkansäuren, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung sowie pharmazeutische Präparate auf Basis dieser Verbindungen.

⑥⑦ Beschrieben wird ein Verfahren zum Herstellen einer Verbindung der Formel I



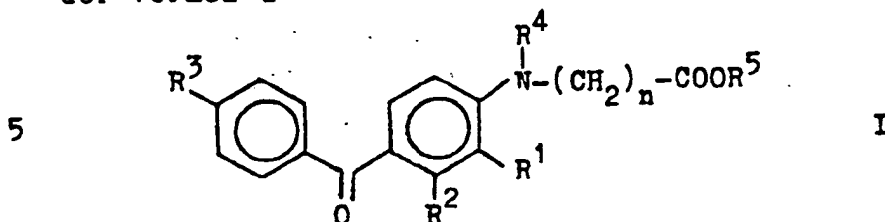
In welcher stehen:  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> (gleich oder verschieden) für H,  
Alkyl mit 1-2 C-Atomen sowie für F, Cl, Br, J;  
R<sup>4</sup> für H, Alkyl mit 1-4 C-Atomen,  
n für die Zahlen 2-5 und  
R<sup>5</sup> für einen unter physiologischen Bedingungen abspalt-  
baren Rest oder für Wasserstoff steht sowie deren physio-  
logisch verträgliche Salze.

Sie sind wirksame Heilmittel gegen Diarrhoe.

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT HOE 867/F 056 Dr.v.F./=4  
 MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V.

N-Substituierte Aminoalkansäuren, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung sowie pharmazeutische Präparate auf Basis dieser Verbindungen

Die Erfindung betrifft N-substituierte Aminoalkansäuren der Formel I



in welcher

10

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  gleich sind oder verschieden und für H, Alkyl mit 1 - 2 C-Atomen sowie für F, Cl, Br, J,  $R^4$  für H, Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, n für die Zahlen 2 - 5 und  $R^5$  für Wasserstoff oder einen unter physiologischen Bedingungen abspaltbaren Rest steht sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

15

Verbindungen der Formel I sind neu. Verbindungen, bei denen n für 3 steht, sind formal als N-substituierte  $\gamma$ -Aminobuttersäuren (GABA) aufzufassen. In der Literatur sind zahlreiche Derivate der GABA beschrieben worden, darunter auch solche, die am Aminstickstoff den n-Butyl bzw. 2-Phenylethylrest tragen (Medicinal Research Reviews, Vol. 3, No. 2, 91 - 118 (1983)) und dadurch der erfindungsgemäßen Verbindung I nahekommen bzw. ähnlich sind. Derartige Verbindungen stehen im Zusammenhang mit Struktur-Wirkungsbeziehungen der GABA als Neurotransmitter, wo sie z.T. als schwache GABA-Antagonisten aufgefallen sind. Pharmakologisch ist dies als Hinweis auf eine konvulsive Wirksamkeit der Verbindung aufzufassen.

25

30

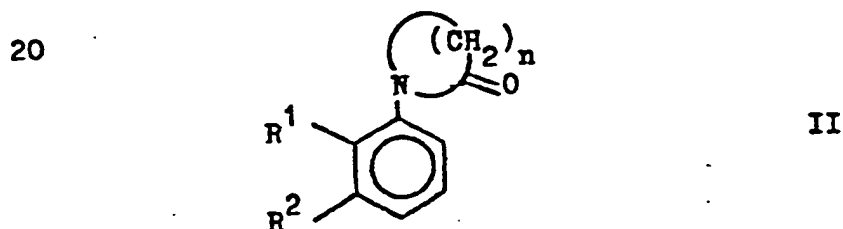
Es war daher völlig überraschend, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen I trotz ihrer Ähnlichkeit mit den oben genannt n GABA-Antagonisten anstelle einer unerwünscht n krampferzeugenden Wirkung sich vielmehr als geeignet er-

wies n zur Behandlung der Diarrhoe, insbesondere s lcher  
Diarrhoeformen, di durch Bakterientoxine wie etwa das  
Choleratoxin ausgelöst werden. Darüber hinaus werden wei-  
tere therapeutische verwertbare Wirkungen wie etwa Saluresse,  
5 Diurese, ein antipyretischer Effekt als auch eine hemmende  
Wirkung auf Übermäßige Schweißproduktion beobachtet.

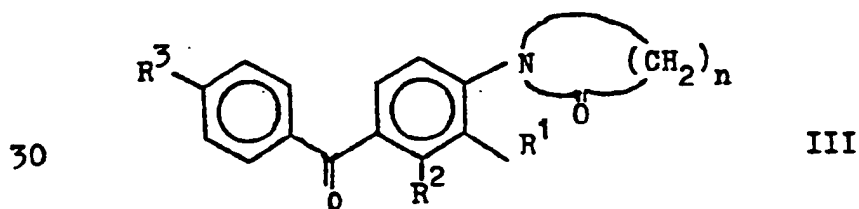
Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, bei denen min-  
destens einer der Substituenten folgende Bedeutung hat:  
10  $R^1, R^2, R^3$  (gleich oder verschieden) Wasserstoff, F, Cl,  
Br, J,  $R^4$  H oder Methyl,  $R^5$  ( $C_1-C_8$ ) Alkyl, geradkettig  
oder verzweigt, sowie n gleich 3.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Her-  
15 stellung von N-Arylaminoalkansäuren, dadurch gekennzeich-  
net, daß man

a) Verbindungen der Formel II



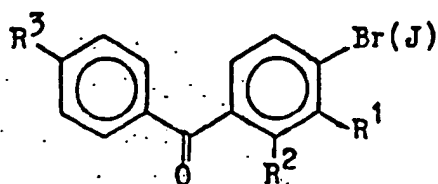
25 benzoyliert zu Verbindungen III



und diese hydrolytisch ringöffnet zu Verbindungen I,

35 b) Verbindungen der Formel IV

- 3 -



IV

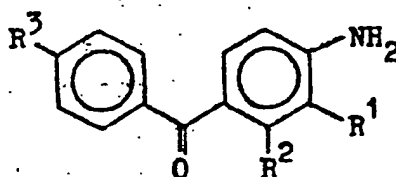
5

umsetzt mit Lactamen  $\text{H}-\text{N} \begin{pmatrix} (\text{CH}_2)_n \\ \text{O} \end{pmatrix}$

10

zu Verbindungen III und diese hydrolytisch ringöffnet  
zu den Verbindungen I

c) Amine V



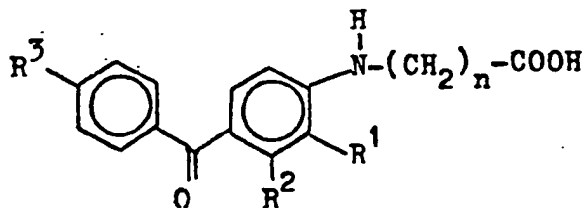
V

15

umsetzt mit Acrylsäure zu den Verbindungen I

20

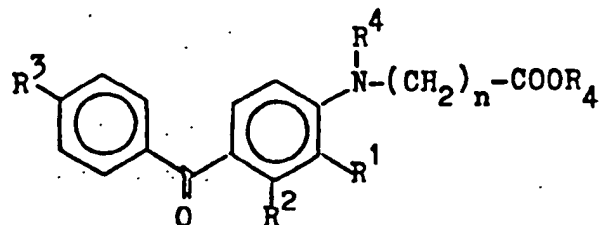
d) Verbindungen der Formel Ia



Ia

25

alkyliert zu Verbindungen Ib

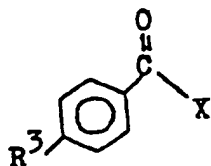


Ib

35

wobei  $\text{R}^4$  hier jedoch nicht Wasserstoff bedeutet und  
diese hydrolysiert zu Verbindungen I.

Bei Verfahren a) wird vorteilhaft so vorgegangen, daß man Verbindungen der Formel II unter Friedel-Crafts-Bedingungen mit Carbonsäurechloriden VIa umsetzt, etwa in Dichlormethan als Lösemittel und mit  $AlCl_3$  als Katalysator. Vorteilhaft  
5 ist jedoch auch eine Variante, die darin besteht, daß man Carbonsäuren VIb

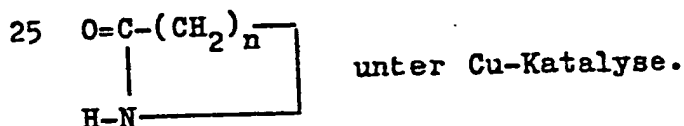


X = Halogen : VIa

X = OH : VIb

in Gegenwart von Polyphosphorsäure unmittelbar mit den Verbindungen II umsetzt. Die Ringöffnung von II geschieht am vorteilhaftesten dadurch, daß man II in einem geeigneten organischen Lösemittel wie etwa Methanol oder Ethanol  
15 löst und dann soviel wässrige Alkalihydroxidlösung zusetzt bis II gerade auszufallen beginnt. Die Mischung wird dann bis zur vollständigen Ringöffnung erwärmt, vorteilhaft bei der Rückflußtemperatur des verwendeten Löse-  
20 mittels.

Verbindungen III können auch dadurch hergestellt werden, daß man 4-Brom-oder 4-Jodbenzophenonderivate IV nach Art der Ullmann-Goldberg-Reaktion umsetzt mit Lactamen



Man verwendet inerte Lösemittel wie Dimethylformamid oder verzichtet vorteilhaft ganz auf ein Lösemittel oder ver-  
30 wendet überschüssiges Lactam als Lösemittel, was sich in der Praxis als ganz besonders vorteilhaft erwiesen hat. Auch der Zusatz einer Base, beispielsweise von fein gepulvertem Kaliumacetat oder Kaliumcarbonat ist für gute Ausbeuten vorteilhaft. Für die Umsetzung sind im allgemeinen  
35 höhere Temperaturen notwendig, vorteilhaft wird im Bereich von 140 - 190°C gearbeitet.

Bei der Verfahrensvariante c) wird das Amin V an besten in Gegenwart schwacher Alkansäuren wie Essigsäure oder Propionsäure mit der Acrylsäure umgesetzt. Die Reaktionen erfordern im allgemeinen erhöhte Reaktionstemperaturen, z.B. Rückflußtemperatur der zugesetzten Alkansäure.

Bei Verfahrensvariante d) werden Verbindungen I, bei denen  $R^4$  für H steht, umgesetzt mit 2 Äquivalenten eines Alkylierungsmittels  $R^4-Y$  - wobei Y für eine Fluchtgruppe steht wie Cl, Br, J, Tosylat, Mesylat, Methylsulfat. Diese Reaktion wird nach Standardmethoden ausgeführt, im allgemeinen wird zunächst die Carboxylgruppe in den Ester überführt, und erst nach längerer Reaktionszeit erhält man auch die gewünschte N-Alkylierung. Man ist dabei insbesondere auf ganz schwache Basen als Katalysator bei dieser Reaktion angewiesen. So führt  $NaHCO_3$  in Dimethylformamid zu den gewünschten Produkten, während z.B.  $K_2CO_3$  in DMF zu den hier unerwünschten Verbindungen III führen würde. Die Verseifung der Verbindungen Ib erfolgt alkalisch nach Standardmethoden, vorteilhaft mit wässriger Lithiumhydroxydlösung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze - es kommen hier vor allem die Alkali- und Erdalkalisalze in Betracht, wie beispielsweise  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $NH_4^+$  oder  $Ca^{++}$ -Salze, aber auch Salze organischer Basen, wie beispielsweise das Ethanolaminsalz sind von Bedeutung - sind Mittel zur Behandlung der Diarrhoe. Sie werden in Dosierungen von mindestens 0,01 mg/kg, vorzugsweise 0,05 mg/kg und insbesondere 0,5 mg/kg bis maximal 200 mg/kg, vorzugsweise 50 mg/kg und insbesondere 20 mg/kg Körpergewicht, bezogen auf einen Erwachsenen von 75 kg Gewicht, in Kapseln, Dragees, Tabletten oder Lösung allein oder in Kombination mit Elektrolyttlösungen, die der Dehydratation bei Diarrhoe entgegenwirken, enteral z.B. oral, verabfolgt. Sie eignen sich zur Behandlung aller Krankheiten, bei denen es zu

einem pathologisch gesteigerten Verlust von Wasser und Elektrolyten über den Darm kommt wie dies bei den verschiedensten Formen der Diarrhoe auftritt, vor allem bei der toxisch bedingten Diarrhoe infolge von Infektionskrankheiten wie etwa Cholera oder erblich bedingten Diarrhoeformen wie der kongenitalen Chloriddiarrhoe.

Beispiel 1:

10 4-(4-Benzoylanilino)buttersäure

2,61 g (0,01 Mol) 4-Brombenzophenon und 1,13 ml Butyrolactam (0,015 Mol) werden bei 180°C zusammengeschmolzen, mit 1,4 g  $K_2CO_3$  sowie mit 0,63 g Cu-Pulver versetzt. Man rührt 2 h bei dieser Temperatur, läßt auf 140°C abkühlen und bringt die Mischung mit Essigsäureethylester in Lösung. Chromatographie an Kieselgel mit dem Elutionsmittel Toluol/Essigsäureethylester liefert das N-(4-Benzoylphenyl)-pyrrolidin-2-on vom Schmp.: 162 - 164°C, das sofort in 10 ml Methanol sowie 10 ml 5 N NaOH gelöst wird und ca. 2 h am Rückfluß gekocht wird. Nach Abdestillieren des Methanols wird auf pH 5 angesäuert und das Produkt abgesaugt. Schmp.: 156-158°C

25 Beispiel 2:

5-(4-Benzoylanilino)valeriansäure

Analog Beispiel 1 mit Valerolactam anstelle von Butyrolactam.

30 Schmp.: 123 - 124°C

Beispiel 3:

3-(4-Benzoylanilino)propionsäure

35

1,97 g 4-Aminobenzophenon (0,01 Mol) und 1,44 g Acrylsäure (0,02 Mol) werden in 10 ml Eisessig gelöst und 2 Tage am

Rückfluß gekocht. Die Lösung wird im Vakuum bis zur Trockene eingengt, mit 2 N Natronlauge erneut in Lösung gebracht und dann mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Lösung wird mit 2 N HCl auf pH 4 - 5 gebracht und der  
 5 Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen.  
 Schmp.: 139 - 141°C

Beispiel 4:

10 4-[4-(4-Methoxybenzoyl)anilino]buttersäure

1,61 g (0,01 Mol) N-Phenylpyrrolidin-2-on und 1,49 g (0,011 Mol) 4-Methylbenzoesäure wurden in 20 ml Polyphosphorsäure bei 170°C 1 h gerührt. Man gießt die Mischung auf Eiswasser, saugt ab, löst den Niederschlag  
 15 in Ethylacetat. Die organische Phase wird 3 mal mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung extrahiert, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, über Kieselgel filtriert (Elution mit Ethylacetat) und im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird aus Toluol umkristallisiert und anschließend  
 20 wie unter Beispiel 1 zur Titelverbindung verseift.  
 Schmp. 185 - 186°C

Beispiel 5:

25

4-[4-(4-Chlorbenzoyl)anilino]buttersäure

Analog Beispiel 4 erhält man aus 4-Chlorbenzoesäure und N-Phenylpyrrolidin-2-on die Titelverbindung mit Schmp.:  
 30 172 - 173°C

Beispiel 6:

35

4-(4-Benzoyl-3-chloranilino)buttersäure

Analog Beispiel 4 erhält man aus Benzoesäure und N-(3-Chlorphenyl)pyrrolidin-2-on die Titelverbindung mit Schmp.: 136 - 137°C



Beispiel 7:

4-(4-Benzoyl-2-chloranilino)buttersäure

- 5 Analog Beispiel 4 erhält man aus Benzoesäure und N-(2-Chlorphenyl)pyrrolidin-2-on die Titelverbindung mit Schmp.: 160 - 161°C

Beispiel 8:

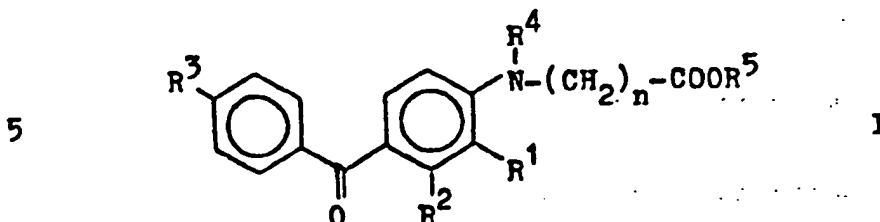
10

4-(N-Methyl-4-Benzoylanilino)buttersäure

- 1,41 g (0,05 Mol) 4-(4-Benzoylanilino)buttersäure werden in 15 ml DMF gelöst, mit 0,84 g  $\text{NaHCO}_3$  (0,01 Mol) sowie  
15 mit 1,42 g (0,01 Mol) Methyljodid versetzt und ca. 3 h bei 80°C gerührt. Man gießt auf Eiswasser, extrahiert mit Ethylacetat, trocknet die organische Phase mit  $\text{MgSO}_4$  und verdampft das Lösemittel im Vakuum. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Elutionsmittel n-Hexan/Ethylacetat chro-  
20 matographiert. Das ölige Produkt wird sofort der Verseifung mit 2 N LiOH unterworfen. Man erhält die Titelverbindung vom Schmp.: 111 - 113°C

Ansprüche:

1. Verbindung der Formel I



in welcher

10

$R^1, R^2, R^3$  gleich sind oder verschieden und für H, Alkyl mit 1 - 2 C-Atomen sowie für F, Cl, Br, J,  $R^4$  für H, Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, n für die Zahlen 2 - 5 und  $R^5$  für Wasserstoff oder einen unter physiologischen Bedingungen abspaltbaren Rest steht sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

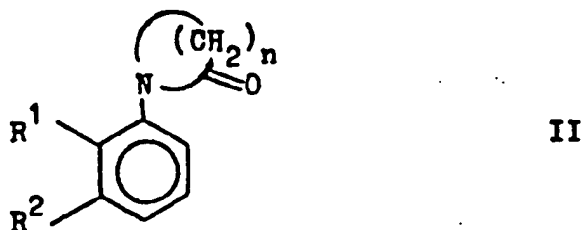
2. Verbindung I nach Anspruch 1, bei der mindestens einer der Substituenten folgende Bedeutung hat:  
 $R^1, R^2, R^3$  (gleich oder verschieden) Wasserstoff, F, Cl, Br, J,  $R^4$  H oder Methyl,  $R^5$  Wasserstoff oder  $(C_1-C_8)$  Alkyl geradkettig oder verzweigt sowie n gleich 3.

20

3. Verfahren zum Herstellen von Verbindungen I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

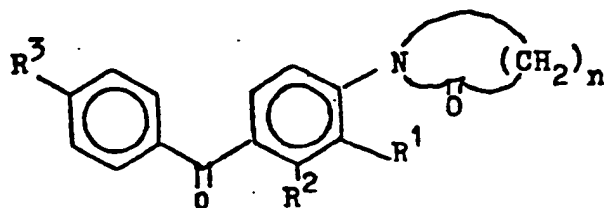
a) Verbindungen der Formel II

25



30

benzoyliert zu Verbindungen III



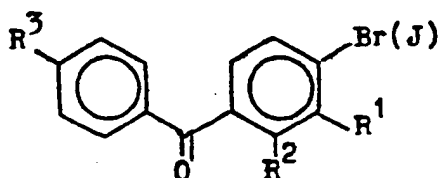
III

5

und diese hydrolytisch ringöffnet zu Verbindungen I,

b) Verbindungen der Formel IV

10



IV

15

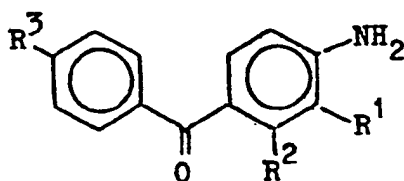


20

zu Verbindungen III und diese hydrolytisch ringöffnet  
zu den Verbindungen I

c) Amine V

25



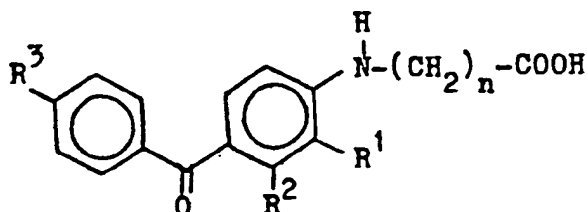
V

30

umsetzt mit Acrylsäure zu den Verbindungen I

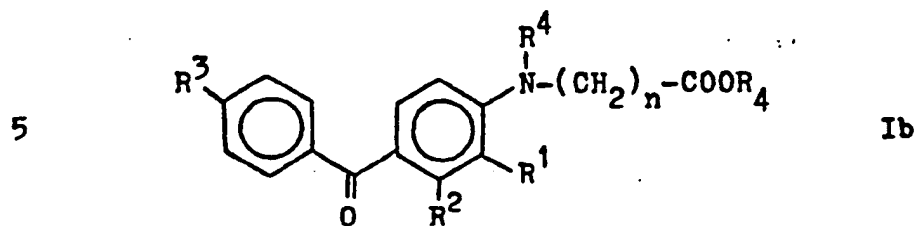
d) Verbindungen der Formel Ia

35



Ia

alkyliert zu Verbindungen Ib

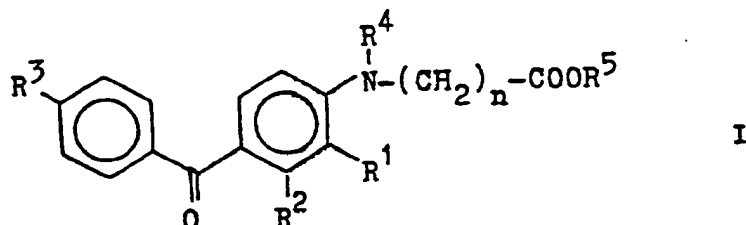


10 wobei R⁴ hier jedoch nicht Wasserstoff bedeutet, und diese hydrolysiert zu Verbindungen I.

4. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 als Heilmittel gegen Diarrhoe.
- 15 5. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines antidiarrhoeisch wirkenden Arzneimittels.
- 20 6. Arzneimittel mit antidiarrhoeischer Wirkung, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt einer Verbindung I nach Anspruch 1.

Patentansprüche Griechenland, Spanien und Österreich:

1. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung I,



in welcher

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  gleich sind oder verschieden und für H,

Alkyl, mit 1-2 C-Atomen sowie für F, Cl, Br, J,

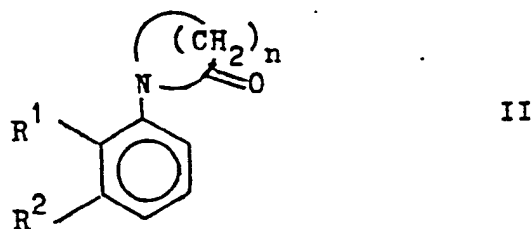
$R^4$  für H, Alkyl mit 1-4 C-Atomen,

$n$  für die Zahlen 2-5 und

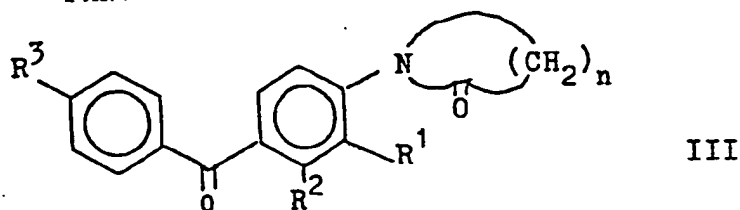
$R^5$  für Wasserstoff oder einen unter physiologischen Bedingungen abspaltbaren Rest steht

sowie von deren physiologisch verträglichen Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II

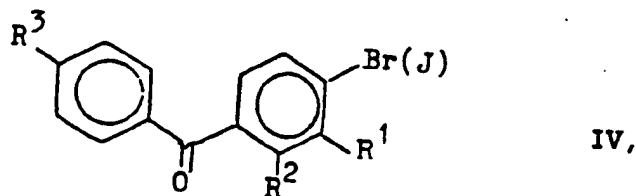


benzoyliert zu einer Verbindung III



und diese hydrolytisch ringöf f n t zu in r V rbin-  
 dung I, und gegebenenfalls in Salze mit physiolo-  
 gisch verträglichen Säuren überführt;

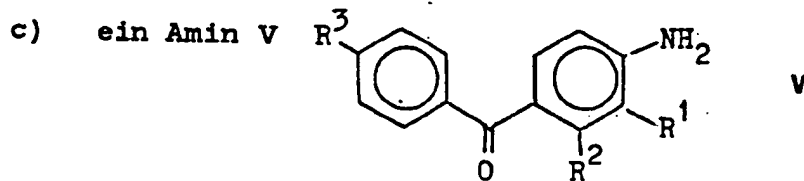
- 5 b) eine Verbindung der Formel IV



in der  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  wie oben definiert sind,

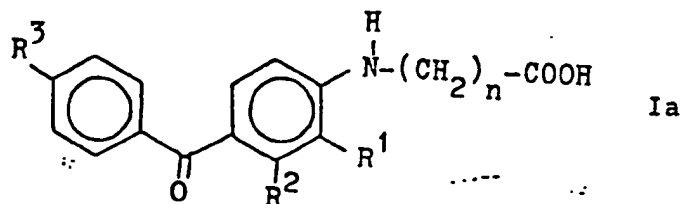
15 umgesetzt mit einem Lactamen  $H-N \begin{array}{c} (CH_2)_n \\ \curvearrowright \\ O \end{array}$

zu einem Verbindung III und diese hydrolytisch  
 ringöf f n e t zur Verbindung I, und gegebenenfalls  
 in Salze mit physiologisch verträglichen Säuren  
 20 überführt;

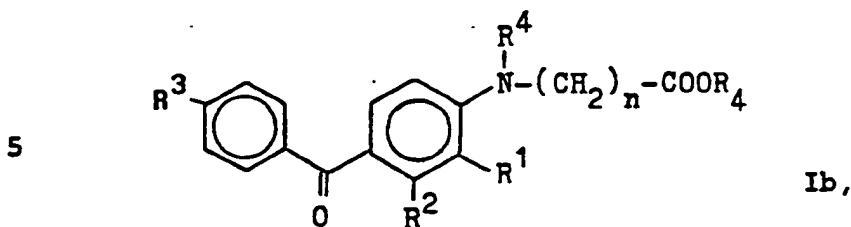


in dem  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  wie oben definiert sind,  
 umgesetzt mit Acrylsäure zu einer Verbindung I, und  
 gegebenenfalls in Salze mit physiologisch verträg-  
 30 lichen Säuren überführt;

- d) einer Verbindung der Formel Ia



in d r  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  wie ob n definiert sind,  
alkyliert zu einer Verbindung Ib



10 wobei  $R^4$  hier jedoch nicht Wasserstoff bedeutet, und  
diese hydrolysiert zur Verbindung I, und gegebenen-  
falls in Salze mit physiologisch verträglichen Säuren  
überführt;

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  
35 mindestens einer der Substituenten folgende Bedeutung  
hat:  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  (gleich oder verschieden) Wasserstoff,  
F, Cl, Br, J;  $R^4$ , H oder Methyl;  $R^5$  Wasserstoff oder  
( $C_1$ - $C_8$ )Alkyl geradkettig oder verzweigt sowie n gleich  
3.

30 3. Verwendung einer nach Anspruch 1 erhaltenen Verbindung  
der Formel I als Heilmittel gegen Diarrhoe.

4. Verwendung einer nach Anspruch 1 erhaltenen Verbindung  
35 der Formel I zur Herstellung eines antidiarrhoeisch  
wirkenden Arzneimittels.

12

**EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: 87103392.4

51 Int. Cl.<sup>3</sup>: **C 07 C 101/16**  
**A 61 K 31/195**

22 Anmeldetag: 10.03.87

30 Priorität: 15.03.86 DE 3608725

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
23.09.87 Patentblatt 87/39

88 Veröffentlichungstag des später  
veröffentlichten Recherchenberichts: 25.01.89

84 Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71 Anmelder: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT**  
Postfach 80 03 20  
D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

71 Anmelder: **Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der**  
**Wissenschaften e.V.**  
Bunsenstrasse 10  
D-3400 Göttingen(DE)

72 Erfinder: **Englert, Heinrich Christian, Dr.**  
Stormstrasse 13  
D-6238 Hofheim am Taunus(DE)

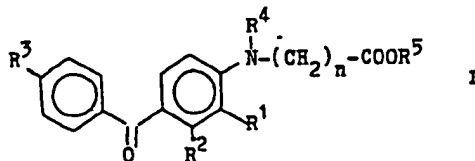
72 Erfinder: **Hropot, Max, Dr.**  
Friedrich-Stolz-Strasse 13  
D-6093 Flörsheim am Main(DE)

72 Erfinder: **Lang, Hans-Jochen, Dr.**  
Rüdesheimer Strasse 7  
D-6238 Hofheim am Taunus(DE)

72 Erfinder: **Greger, Rainer, Prof. Dr.**  
Im Bremengässle 3  
D-7843 Heitersheim(DE)

54 N-Substituierte Aminoalkansäuren, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung sowie pharmazeutische Präparate auf Basis dieser Verbindungen.

67 Beschrieben wird ein Verfahren zum Herstellen einer Verbindung der Formel I



In welcher stehen:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> (gleich oder verschieden) für H,  
Alkyl mit 1-2 C-Atomen sowie für F, Cl, Br, J;  
R<sup>4</sup> für H, Alkyl mit 1-4 C-Atomen,  
n für die Zahlen 2-5 und

R<sup>5</sup> für einen unter physiologischen Bedingungen abspaltbaren Rest oder für Wasserstoff steht sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Sie sind wirksame Heilmittel gegen Diarrhoe.





Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0237918

Nummer der Anmeldung

EP 87 10 3392

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE				
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile		Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
1	A	GB-A-1 585 965 (IMPERIAL CHEM. IND. LTD) * Beispiele 22,23 *	1,2	C 07 C 101/16 A 61 K 31/195
1	A	GB-A-2 016 448 (METABIO JOULLIE) * Ansprüche 1-3,12 *	1,2	
3	P,X	PFLÜGERS ARCHIV, Band 407, Ergänzung 2, 1986, Seiten S128-S141, Springer-Verlag, Berlin, DE; P. WANGEMANN et al.: "Cl <sup>-</sup> -channel blockers in the thick ascending limb of the loop of Henle. Structure activity relationship" * Seite S133 *	1-6	
				RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.4)
				C 07 C 101/00 A 61 K 31/00
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt				
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 20-10-1988		Prüfer SANCHEZ Y GARCIA J.M.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE				
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur				T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument